

加味没竭片对原发性痛经患者经期血浆催产素的影响^{*}

邓海霞[△] 朱南孙 王采文 岑幻仙 须义贞

摘要 目的 观察加味没竭片对原发性痛经患者经期血浆催产素(oxytocin, OT)的影响,探讨其治疗原发性痛经的作用机制。方法 将原发性痛经患者 63 例,随机分为加味没竭片治疗组(加味没竭片组,33 例)和月月舒冲剂对照组(月月舒组,30 例),并设健康对照组 16 名。观察治疗前后患者经期血浆 OT 含量变化。结果 原发性痛经患者 OT 水平明显高于健康对照组($P < 0.01$),患者血浆 OT 含量与疼痛程度呈显著正相关($r = 0.738, P < 0.01$);治疗后加味没竭片组 OT 含量显著下降($P < 0.01$),优于月月舒组($P < 0.01$)。结论 加味没竭片能降低原发性痛经患者经期血浆催产素含量。

关键词 原发性痛经 催产素 加味没竭片

Effect of Jiawei Mojie Tablet on Plasma Oxytocin Level in Patients with Primary Dysmenorrhea in Menstrual Period DENG Hai-xia, ZHU Nan-sun, WANG Cai-wen, et al *Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Yueyang Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai (200437)*

Objective: To investigate the therapeutic mechanism of Jiawei Mojie Tablet (JMT) in treating primary dysmenorrhea (PD) by observing its effect on plasma oxytocin (OT) level in patients in menstrual period.

Methods: Sixty-three patients with PD enrolled in the study were randomly divided into the JMT group ($n = 33$) and the control Group ($n = 30$, treated with Yueyueshu Granule) to observe the change of OT level in the menstrual period before and after treatment. **Results:** OT level in patients with PD was obviously higher than that in healthy subjects ($P < 0.01$), and was positively correlated with the degree of pain ($r = 0.738, P < 0.01$). OT level reduced significantly after treatment ($P < 0.01$), the reduction was more significant in the JMT group than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** JMT could reduce the OT level in menstrual period.

Key words primary dysmenorrhea, oxytocin, Jiawei Mojie Tablet

原发性痛经发病机制极为复杂,至今尚未完全阐明。近年来认为神经内分泌激素催产素(oxytocin, OT)可能起着重要作用。中医学的大量文献证明,原发性痛经的病机关键为“瘀”。加味没竭片由著名中医妇科专家朱南孙教授创立,功能活血化瘀,破气行滞,治疗原发性痛经疗效显著。本研究观察加味没竭片对原发性痛经患者经期血浆 OT 的影响,探讨其治疗原发性痛经的作用机制。

临床资料

1 一般资料及分组

选择 2000 年 6 月—2001 年 4 月就诊于上海中医药大学附属岳阳医院痛经专科门诊的原发性痛经患者

63 例,诊断标准按照《中药新药治疗痛经临床研究指导原则》^[1]。按区组随机法分为两组,加味没竭片治疗组(加味没竭片组)33 例,年龄 16~32 岁,平均(20.82 ± 2.94)岁;病程 1~10 年,平均(4.55 ± 2.08)年。月月舒冲剂对照组(月月舒组)30 例,年龄 15~33 岁,平均(19.80 ± 4.81)岁;病程 6 个月~10 年,平均(4.75 ± 3.50)年。经统计学检验,两组资料之间差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。选择 16 名月经周期规则、基础体温呈双相、无痛经、经健康体检排除妇科及其他重大疾病的女性作为健康对照组,平均年龄(20.33 ± 1.92)岁。所有观察对象既往均未接受任何内分泌药物治疗。

2 痛经程度评定

参照文献^[1]进行痛经症状评分及分级:经期及其前后小腹疼痛 5 分(基础分),腹痛难忍 1 分,腹痛明显 0.5 分,坐卧不宁 1 分,休克 2 分,面色 白 0.5 分,冷汗淋漓 1 分,四肢厥冷 1 分,需卧床休息 1 分,影响工

^{*} 上海市卫生局中医药开发研究基金资助课题(No. XY97005)

上海中医药大学附属岳阳医院妇科(上海 200437)

[△] 现在广州中医药大学(广州 510405)

通讯作者 邓海霞, Tel 020-36591912

作学习 1 分,用一般止痛措施不缓解 1 分,用一般止痛措施疼痛暂缓 0.5 分,伴腰部酸痛 0.5 分,伴恶心呕吐 0.5 分,伴肛门坠痛 0.5 分,疼痛在 1 天以内 0.5 分,疼痛每增加 1 天加 0.5 分。重度:经期或其前后小腹疼痛难忍,坐卧不宁,严重影响工作、学习和日常生活,必须卧床休息,伴有腰部酸痛,面色白,冷汗淋漓,四肢厥冷,呕吐腹泻,或肛门坠胀,采用止痛措施无明显缓解,痛经症状积分 ≥ 14 分;中度:经期或经期前后小腹疼痛难忍,伴腰部酸痛,恶心呕吐,四肢不温,用止痛措施疼痛暂缓,痛经症状积分为 8~13.5 分;轻度:经期或其前后小腹疼痛明显,伴腰部酸痛,但能坚持工作,无全身症状,有时需服用止痛药,痛经症状积分 < 8 分。加味没竭片组轻度 3 例,中度 18 例,重度 12 例,痛经评分(12.02 ± 2.75)分;月月舒组轻度 2 例,中度 17 例,重度 11 例,痛经评分(12.40 ± 2.30)分。经统计学检验,两组比较差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 加味没竭片组口服加味没竭片(由血竭、没药、生蒲黄、五灵脂、三棱、莪术等组成,上海中医药大学附属岳阳医院制剂室生产,每片含生药 2.1g,批号 001017),每次 4 片,每天 3 次,于经前 2 周开始服用至经期第 1 天,以基础体温测定为准。月月舒组口服月月舒冲剂(河南宛西制药厂生产),每次 1 包(10g),每天 2 次,经前 1 周开始服用至经期第 3 天,以基础体温测定为准。以上两组均以 3 个月经周期为 1 个疗程,停药 3 个月经周期后判定疗效,治疗期间停用其他任何药物。

2 OT 检测方法 46 例患者于治疗前末次月经最初 24h 内用一次性塑料注射器采集肘静脉血 2ml,加入预冷的、加有 40 μ l 0.3mol/L EDTA-Na₂ 溶液的塑料指形管中,混匀,迅速低温离心,取血浆置于 -40℃ 冰箱保存。停药后第一次月经最初 24h 内取血复查。采用放射免疫分析法(RIA)批量测定,并做复管。试剂盒由第二军医大学神经生物实验室放免分析中心提供,操作按说明书进行。测试仪器:SN-695B 型智能放免 γ 测量仪(上海原子核研究所日环仪器一厂生产)。

3 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,等级资料采用 Ridit 分析,相关性检验采用等级相关分析。采用 SPSS 10.0 for Windows 统计软件包进行统计学处理。

结 果

1 疗效评定标准 痛经疗效的判定标准参照文献^[1],痊愈:服药后积分恢复至 0 分,腹痛及其他症状消失,停药 3 个月经周期后未复发;显效:治疗后积分降低至治疗前积分的 1/2 以下,腹痛明显减轻,其余症状好转,不服止痛药能坚持工作;有效:治疗后积分降低至治疗前积分的 1/2~3/4,腹痛减轻,其余症状好转,服止痛药能坚持工作;无效:腹痛及其余症状无改善。

2 临床疗效 加味没竭片组 33 例,痊愈 19 例,显效 7 例,有效 5 例,无效 2 例,痊愈率 57.58%,总有效率 93.94%;月月舒组 30 例,痊愈 7 例,显效 8 例,有效 9 例,无效 6 例,痊愈率 23.33%,总有效率 80.0%。经 Ridit 分析,两组总体疗效比较差异有显著性($u = 2.78, P < 0.01$)。

3 经期血浆 OT 含量与痛经程度的相关性 见表 1。患者经期血浆 OT 含量与痛经评分之间存在正相关(相关系数 $r = 0.738$),差异有显著性($P < 0.01$)。

表 1 血浆 OT 含量与痛经程度的相关性分析 ($\bar{x} \pm s$)

痛经程度	例数	痛经评分(分)	OT(ng/L)
重度	17	14.82 \pm 1.21	157.60 \pm 53.31
中度	24	11.10 \pm 1.81	133.01 \pm 54.56
轻度	5	7.50 \pm 0.32	108.72 \pm 36.96

4 两组治疗前后经期血浆 OT 含量变化 见表 2。治疗前两组患者经期血浆 OT 含量均明显高于健康对照组($P < 0.01$),但两组间差异无显著性($P > 0.05$);治疗后两组 OT 含量均显著降低,与治疗前比较差异均有显著性($P < 0.01$);治疗后加味没竭片组与健康对照组比较差异无显著性($P > 0.05$),而月月舒组与健康对照组之间差异仍有显著性($P < 0.01$);治疗后两治疗组之间差异有显著性($P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后经期血浆 OT 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OT(ng/L)
加味没竭片	28	治疗前 139.67 \pm 53.53*
		治疗后 54.19 \pm 15.38 Δ ▲
月月舒	18	治疗前 140.79 \pm 57.19*
		治疗后 72.40 \pm 27.24* Δ
健康对照	16	52.36 \pm 11.89

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.01$;与月月舒组治疗后比较,▲ $P < 0.01$ 。

讨 论

原发性痛经的发病机制极为复杂,其关键是子宫肌反应性过高,子宫过度收缩,引起子宫血流不足,子

宫肌层组织缺血,刺激子宫自主神经疼痛纤维而发生疼痛。导致子宫肌过度收缩的原因,目前认识比较一致的前列腺素(PG_s)学说未能完全阐明。近年来认为神经内分泌激素催产素也可能起着重要作用^[2,3]。OT 可直接作用于子宫肌细胞,通过细胞内生化学途径引起子宫收缩,同时能激活磷酸肌醇循环,调节局部前列腺素的产生^[4]。OT 与前列腺素 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)关系密切,OT 能刺激 $PGF_{2\alpha}$ 的合成与释放, $PGF_{2\alpha}$ 能增加 OT 的释放而不影响其合成,两者具有协同作用,共同导致子宫收缩^[5]。OT 和 PG_s 的相互协调作用是建立适度的子宫收缩所必需,而高水平 OT 导致子宫肌过度收缩而引起疼痛。此外,催产素可引起子宫小动脉持久而强烈的收缩^[6],从而使子宫肌层组织缺血而导致痛经。本研究结果显示,原发性痛经患者经期血浆 OT 含量明显高于健康对照组($P < 0.01$),且与痛经程度呈显著正相关,提示其与原发性痛经的发病有关。

朱南孙教授认为原发性痛经发生的病机主要是气血运行不畅,瘀阻冲任,导致“不通则痛”,其中“瘀”是本病病机之关键。针对这一根本病机创制的加味没竭片功能活血化瘀、破气行滞,方中以血竭、生蒲黄为主药,血竭、没药功能活血散瘀定痛,生蒲黄、五灵脂祛瘀止痛,两者相配能治血滞腹痛;三棱、莪术皆能破血行气,消积止痛,三棱破血力强,莪术破气力宏,诸药合用,效专力宏。我们的前期研究表明,本方能降低原发性痛经患者异常增高的雌二醇(E_2)水平,降低经血及血浆 $PGF_{2\alpha}$ 水平和 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比值^[7]。本临床研究表明,加味没竭片能显著降低患者异常增高的 OT 含量。OT 合成与释放受雌激素调控,OT mRNA 水平与血浆雌激素水平平行。人 OT 基因助催化剂中有雌激素反应部分,雌激素藉此对 OT 基因表达进行

调控^[8]。原发性痛经妇女晚黄体期雌激素水平异常升高已为诸多研究所证实。笔者认为本方可能通过降低雌二醇(E_2)水平,抑制 OT 的合成与释放,从而降低 OT 含量,降低 $PGF_{2\alpha}$ 水平和 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比值,缓解子宫过度收缩,改善子宫的缺血状态,有效解除或缓解疼痛。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑). 1993:263—266.
- 2 Ekstrom P, Akerlund M, Forsling M, et al. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhea and after oral contraceptive treatment—effect on uterine contractility. *Br J Obstet* 1992;99:680—684.
- 3 Akerlund M. The role of oxytocin and vasopressin in the initiation of preterm and term labour as well as primary dysmenorrhea. *Regul Pept* 1993;45:187—191.
- 4 Auletta FJ, Flint APF. Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates, and women especially in relation to the time of luteolysis. *Endocrine Rev* 1988;9(1):88—105.
- 5 Fuchs AR. Oxytocin and ovarian function. *J Reprod Fertil* 1988;36(Suppl):39—47.
- 6 Chen YL, Shepherd C, Spinelli W, et al. Oxytocin and vasopressin constrict rat isolated uterine resistance arteries by activating vasopressin VIA receptors. *Eur J Pharmacol* 1999;376:45—51.
- 7 朱南孙, 黄 晖, 陈惠林. 加味没竭汤治疗原发性痛经的临床研究. *中医杂志* 1994;35(2):99—101.
- 8 Richard S, Zingg HH. The human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens. *J Biol Chem* 1990;265:6098—6103.

(收稿 2002-11-18 修回 2003-01-27)